

대장에 발생한 방사선속발 악성 섬유 조직구종

연세대학교 의과대학 내과학교실*, 소화기병연구소[†], 병리학교실[‡], 외과학교실[§]

윤진영*[†] · 김도경[‡] · 천재희*[†] · 문창모*[†] · 박재준*[†] · 정주원*[†] · 김은영* · 김태훈*
이찬주* · 박은영* · 신상훈* · 홍성필*[†] · 김태일*[†] · 김남규[§] · 김호근[‡] · 김원호*[†]

Postradiation Malignant Fibrous Histiocytoma of the Colon: A Case Report

Jin Young Yoon, M.D.*[†], Do Kyung Kim, M.D.[‡], Jae Hee Cheon, M.D.*[†], Chang Mo Moon, M.D.*[†],
Jae Jun Park, M.D.*[†], Joo Won Chung, M.D.*[†], Eun Young Kim, M.D.*, Tae Hoon Kim, M.D.*,
Chan Joo Lee, M.D.*, Eun Young Park, M.D.*, Sang Hoon Shin, M.D.*, Sung Pil Hong, M.D.*[†],
Tae Il Kim, M.D.*[†], Nam Kyu Kim, M.D.[§], Ho Guen Kim, M.D.[‡], Won Ho Kim, M.D.*[†]

Department of Internal Medicine*, Institute of Gastroenterology[†], Departments of Pathology[‡] and Surgery[§],
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Post-radiation soft tissue sarcomas are recognized as rare complications of radiation therapy. The most common type of post-radiation soft tissue sarcoma is a malignant fibrous histiocytoma (MFH), which originates from mesenchymal cells with a predominance of histiocytes and fibroblasts. The two most common sites of occurrence for post-radiation soft tissue sarcomas are the chest wall and pelvic cavity. Post-radiation colorectal MFHs are extremely rare and all of the reported cases of post-radiation sarcomas have occurred >3 years after radiation therapy. Recently, we managed a case of colorectal MFH which developed in a 48-year-old male who had undergone a low anterior resection for rectal adenocarcinoma and had received chemoradiotherapy as adjuvant treatment. Twelve months after radiotherapy, a 4 cm mass was detected 8 cm superior to the anastomosis site on colonoscopic examination. A soft tissue sarcoma was suspected on pathologic examination of the biopsy specimen. Therefore, he underwent a Hartmann's operation and the final pathologic finding revealed MFH with a storiform pattern of tumor cells composed of pleomorphic, multinucleated giant cells. This is the first case of MFH that had a latency period <3 years (i.e., 1 year) between the time of radiotherapy and diagnosis. (**Intest Res 2010;8:75-79**)

Key Words: Neoplasm, Radiation Induced; Histiocytoma, Malignant Fibrous; Sarcoma

서 론

최근 수술 후 보조 요법으로 방사선 치료가 증가 추세에 있어 그에 따른 합병증도 증가하고 있다. 방사선 속발 육종(postradiation sarcoma)은 방사선 치료 후에 발생할 수 있는 합병증의 하나로 매우 드문 질환이다.

육종은 30가지가 넘는 아형이 있고 그 중에 가장 흔한 것이 악성 섬유 조직구종(malignant fibrous histiocytoma, MFH)으로 이는 섬유아세포(fibroblast)와 조직구(histiocyte)로 분화하는 간엽세포(mesenchymal cell)에서 기원한다.¹ 방사선 속발 악성 섬유 조직구종은 주로 골반강이나 흉벽에 발생하고 대장 점막에 발

접수 : 2009년 7월 9일 수정 : 2009년 9월 12일

승인 : 2009년 10월 9일

• 연락처 : 천재희, 서울시 서대문구 신촌동 134 (120-752)
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 02) 2228-1990, Fax: 02) 393-6884
E-mail: geniushee@yuhs.ac

*윤진영과 김도경은 공동 제1저자임.

Received July 9, 2009. Revised September 12, 2009.

Accepted October 9, 2009.

• Correspondence to : Jae Hee Cheon, M.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134, Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1990, Fax: +82-2-393-6884
E-mail: geniushee@yuhs.ac

*Jin Young Yoon and Do Kyung Kim are equally contributed to this article.

생하는 경우는 매우 드물다.²

대부분의 방사선 속발 육종은 대부분 방사선 치료 후 수년이 경과한 후 발생하며, 지금까지의 보고 중 방사선 치료 후 가장 짧은 발생 기간을 가진 경우는 3년이였다.^{2,3} 저자들은 최근 직장 선암종(adenocarcinoma)으로 수술 후 보조 화학방사선 치료를 받고 12개월 만에 방사선 조사 범위에 속하는 결장 내에서 육종의 일종인 악성 섬유 조직구종이 발생한 드문 예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

48세 남자가 두 달 전부터 설사가 지속되어 타 병원에서 시행한 대장내시경에서 직장 종괴가 발견되어 본원으로 내원하였다. 과거력 및 가족력에서 특이 병력은 없었고, 15갑-년의 흡연력 및 주 3-4회 2홉 소주 1병 정도의 음주력이 있었다. 간헐적인 설사 외에 환자가 호소하는 다른 증상은 없었고, 복부 검진에서 장음은 정상이었으며, 압통이나 촉진되는 종괴도 없었다. 내원 당시 혈액 검사는 백혈구 $8,510/\text{mm}^3$, 혈색소 13.3 g/dL, 헤마토크리트 37.1%, 혈소판 $231,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈청 생화학검사 및 전해질과 소변 검사는 정상이

었고, 종양 표지자는 CEA 2.19 ng/mL로 정상이었다. 대장내시경에서 항문연 10 cm 상방에 약 5 cm의 종괴가 관찰되었고 조직 생검에서 선암종으로 진단되었다. 복부 전산화단층촬영에서 주변 림프절의 비대 소견이 보였으나 원격 전이는 보이지 않았다. 환자는 저위전방절제술(low anterior resection)을 시행받았고, 수술 후 육안 병리 검사에서 7.5×5.5 cm 크기의 종괴가 관찰되었고, 현미경 소견에서 직장주위 지방층까지의 침윤(pT3) 및 절제된 30개 중 1개의 국소 림프절 침범(pN1) 소견이 보이는 중등도 분화도의 선암종으로 판명되었다. 환자는 수술 후 보조 동시화학방사선요법으로 fluorouracil과 leucovorin으로 6차례의 화학요법을 실시하면서 총 5,400 cGy의 국소 방사선을 골반강 내에 조사 받았다.

치료 종료 후 추적 관찰하던 중 수술 후 16개월째, 즉 방사선 치료 종료 후 12개월째에 복통이 발생하여 시행한 대장내시경 및 복부 전산화단층촬영에서 항문연 16 cm 상방, 즉 수술 문합 부위 8 cm 상방에 직경 약 4 cm의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 조직 생검에서 육종이 의심되어 환자는 하트만 수술(Hartman's operation)을 시행받았다. 수술 후 육안 병리 검사에서 4.5×4 cm 크기의 종괴가 관찰되었고 현미경 소견에서

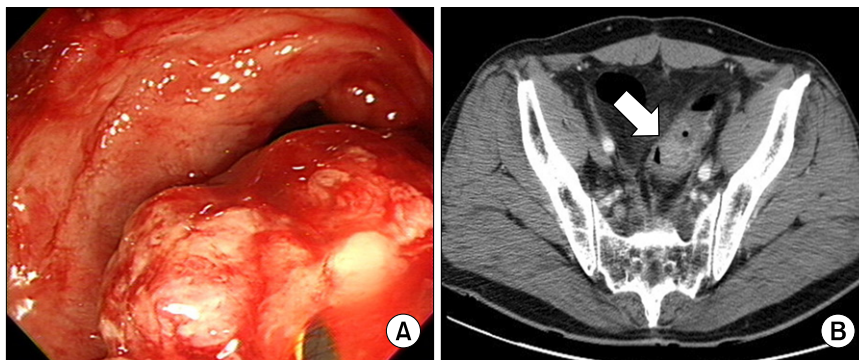


Fig. 1. (A) Colonoscopic and (B) CT findings show a fungating mass (arrow) above 16 cm from anal verge, or above 8 cm from anastomosis site.

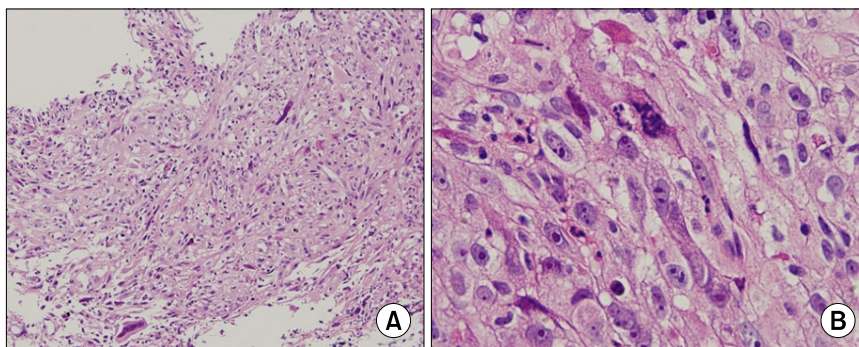


Fig. 2. Microscopic findings show (A) a typical storiform pattern of the tumor (H&E, ×40), and (B) malignant cells composed of pleomorphic, multinucleated giant cells which have eosinophilic cytoplasm and hyperchromatic nuclei with abundant atypical mitosis (H&E, ×200).

소용돌이 모양(storiform pattern)의 세포 성장 양식을 보이면서, 비정형의 유사분열 및 다형성의 다핵세포가 관찰되었다(Fig. 2). 면역조직화학염색에서는 vimentin에 양성, cytokeratin (CK)에 음성을 나타내어 육종으로 진단할 수 있었다. 또한 desmin과 actin이 음성 이어서 횡문 근육종을 배제할 수 있었고, CD34와 Bcl-2가 음성이어서 각각 위장관 기질종양(gastrointestinal stromal tumor)과 림프종(lymphoma)을 배제하여, 미분화된 다형성 육종(undifferentiated pleomorphic sarcoma), 즉 악성 섬유 조직구종으로 진단하였다. 현미경적 병기로는 장막하층(subserosa)까지 침범하는 소견이었으며 림프질 침범은 없었다. 이 종양이 매우 드물게 직장 내에 발생하였다는 점, 방사선 조사의 기왕력이 있고, 방사선 노출 부위 내에 발생하였다는 점을 근거로, 저자들은 방사선 치료로 인해 발생한 육종으로 결론내리게 되었다. 항암화학요법 및 방사선요법 등의 보조적 치료는 시행하지 않았고, 병변부의 완전 절제술 후 6개월째 시행한 복부골반 전산화단층촬영에서 국소 재발이나 원격 전이는 관찰되지 않았다. 환자는 현재 전신적으로 양호한 상태이며 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

치료 목적의 방사선 노출과 육종 발생 간의 관련성은 1922년에 처음 보고되었다.^{4,5} 그 이후에 방사선 속발 육종의 개념이 도입되면서 대규모의 연구들이 발표되었다.^{3,5-9} 이전 보고들에 의하면 방사선 속발 육종은 전체 육종 중에서 0.5-5.5%를 차지하며,⁶ 방사선 치료를 받은 환자를 대상으로 할 때 0.03%, 방사선 치료를 받고 5년 이상 생존한 환자를 대상으로 할 때 0.2%를 차지하는 것으로 알려져 있다.⁵ 방사선 속발 육종의 발생 평균 연령은 41-52세로 보고되고 있으며^{6,7} 여자에서 호발하는 것으로 알려져 있는데 이는 방사선 치료를 시행하는 암 중에는 유방암, 자궁경부암 등의 여성암이 많기 때문이다.⁶

방사선 속발 육종은 크게 골조직 육종(bone tissue sarcoma)과 연부조직 육종(soft tissue sarcoma)의 두 가지로 나눌 수 있다. 골조직 육종과 연부조직 육종의 발생 빈도는 3 : 1 정도로 골육종이 더 흔한 것으로 알려져 있는데,⁶ 이는 뼈가 연부조직보다 방사선 흡수력과 흡수 속도가 더 빠르기 때문으로 생각된다.³ 병리학적으로는 방사선 속발 골조직 육종은 골육종(osteosarcoma)이 약 70-85%를 차지하고, 방사선 속발 연부조직 육종에서는 악성 섬유 조직구종이 약 15-40%를

차지한다.^{6,7}

악성 섬유 조직구종은 연부조직 육종 중에서 가장 흔한 종류로 미분화 다형성 육종(undifferentiated pleomorphic sarcoma)으로 불리다가 1964년에 악성 섬유 조직구종으로 명명되면서 조직학적으로 분류되었다.¹ 악성 섬유 조직구종은 섬유아세포와 조직구로 분화 가능성이 있는 원시(primitive) 간엽세포에서 기원하며, 주요 원발 부위는 하지 51%, 상지 20%, 몸통 18%, 머리와 목 10%, 그리고 골반강(pelvic cavity)이 5%이다.² 그러나 방사선 속발 섬유 조직구종의 호발 부위는 원발성과는 달리 흉벽과 골반강이다. 그 이유는 초기에 방사선 치료를 받게 되는 원발암이 주로 유방암, 비뇨생식기계암, 림프종, 머리와 목 부위의 암이기 때문에 유방암으로 인한 흉벽과 비뇨생식기계암으로 인한 골반강이 호발 부위인 것이다.² 본 증례와 같이 직장에 발생하는 악성 섬유 조직구종은 매우 드물어 현재까지 원발성으로 발생한 1예와 방사선 속발성으로 발생한 1예의 보고뿐이다.^{10,11}

악성 섬유성 조직구종은 현미경적으로 소용돌이 모양으로 정렬되어 있는 고등급(high grade)의 다형성 세포가 확인되고 간엽세포의 표지자인 vimentin이 양성인 경우에 진단할 수 있다. 또한 keratin과 epithelial membrane antigen이 음성일 경우 상피세포 종양(epithelial tumor), CEA이 음성일 경우 선암종, desmin과 myoglobin이 음성일 경우 근육기원 종양(myogenic tumor), lysozyme, leukocyte common antigen이 음성일 경우 림프기원 종양(lymphoid tumor), 그리고 S-100 protein 등이 음성일 경우 신경기원 종양(neurogenic tumor)을 배제하는 데 도움을 받을 수 있다. 본 증례도 전형적인 소용돌이 모양의 세포 배열이 관찰되었고 면역조직화학염색에서 vimentin 양성, cytokeratin 음성으로 육종을 진단하였으며, 조직구에서 발현되는 CD68이 양성이고, desmin과 actin 음성으로 근육기원 종양, CD34와 Bcl-2 음성으로 위장관 기질종양 및 림프종(GIST), 그리고 HMB45 음성으로 악성 흑색종을 배제하여 악성 섬유 조직구종을 진단할 수 있었다.

대부분의 방사선 속발 육종은 방사선 조사 범위의 경계선에 생긴다.¹² 그 이유로는, 방사선 조사 범위의 경계선에는 용량의 균일성이 부족하여 치료 용량보다 부족하게 조사될 확률이 높다. 따라서 방사선 치료로 발생한 세포 손상과 유전자 변형이 발생한 세포들이 완전하게 사멸되지 않고 부분적으로 생존하여 종양 발생에 시작 요인(initiating factor)이 되는 것으로 설명하고 있다.^{13,14} 본 증례의 경우도 방사선 조사 범위의 경계선인 항문연 상방 16 cm에 방사선 속발 육종이

발생하여 상기 내용을 뒷받침할 수 있다. 다른 연구에서는 원발성 연부조직 육종 환자에서는 20%만 관찰되는 p53 유전자 변이가 방사선 속발성 연부조직 육종 환자의 88%에서 관찰되었다는 점을 근거로, p53 유전자 변형을 통하여 방사선이 육종을 일으킬 것이라고 제안하였다.¹⁵ 그러나 방사선 조사가 육종을 일으키는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다.

방사선 속발 육종이 발생하기까지는 방사선 치료 후 평균 15년(3-50년)이 걸린다고 알려져 있다.²³ 기존에 보고되었던 대장에서 발생한 방사선 속발 악성 섬유성 조직구종 1예는 신장암으로 오른쪽 신장 절제술 및 방사선 치료를 시행받고 33년 만에 발생하였던 72세 남자에서였다.¹¹ 이와 같이 대부분은 발생까지의 기간이 길고, 현재 가장 짧은 기간은 3년이였다. 발생까지의 기간은 방사선 속발 육종의 진단 기준에도 포함된다. 1948년의 한 연구에서 제안된 기준에 의하면 첫째, 방사선 조사 기왕력이 있어야 하고, 둘째, 육종이 방사선 조사 범위 내에서 발생하여야 하며, 셋째, 방사선 조사 후 육종 발생까지의 기간이 5년 이상이어야 하고, 넷째, 조직학적으로 증명되어야 한다고 하였다.¹⁶ 그러나 이후의 다른 연구에서는 방사선 조사 후 육종 발생까지의 기간기준을 3년으로 좀더 짧게 해야 한다고 주장하였다.¹⁷ 그러나, 이 연구들은 방사선 속발 골육종에 한정된 것으로, 방사선 속발 연부조직 육종의 진단기준으로 삼기에는 한계점이 있지만, 현재로는 넓은 의미로 함께 진단 기준으로 받아들여지고 있다. 본 증례는 처음 수술한 지 16개월만에, 즉 방사선 치료 종료 후 12개월만에 방사선 속발 연부조직 육종이 발생한 것으로 이는 기존의 진단 기준에서 벗어나는 것이다. 이는 기존 진단 기준의 한계점을 내포하고 있는 것으로, 방사선 속발 육종 중 연부 조직 육종에 대한 새로운 진단 기준의 필요성을 제시한다. 한 연구에 의하면 방사선 조사 후 육종 발생까지의 기간이 골조직보다 연부조직 육종에서 더 짧고, 나이가 어릴수록 더 짧으며, 방사선 조사 용량에 반비례하는 것으로 나타났다.⁷ 그러나 이와 반대로 젊은 연령에서 발생까지의 기간이 더 길고,¹⁸ 방사선 조사량이 많을수록 발생까지의 기간을 증가시킨다는 보고도 있다.¹⁹ 본 증례의 경우 연부조직 육종이라는 점에서는 발생까지의 짧은 기간이 설명될 수 있으나, 나이나 방사선 조사량은 기존 연구의 평균치에 해당하여 짧은 발생 기간에 영향을 미치는 인자로 볼 수 없다.

방사선 속발 육종을 일으키는 방사선의 용량에 대해서는 8-90 Gy까지 다양하며 평균 50 Gy로 보고되고 있다.^{2,5} 그러나 한 보고에 따르면 48 Gy 이하를 조사

받았던 환자에서는 육종이 발생하지 않았으나 60 Gy 이상을 받은 환자에서는 10,000인-년(person-year)당 130명에서 육종이 발생하여, 방사선 조사 용량과 육종 발생 사이에 연관성이 있을 가능성을 제시하였다.²⁰ 방사선 속발 육종 발생을 일으킬 수 있는 방사선 조사 한계 용량은 명확히 밝혀진 바가 없다. 본 증례의 경우 총 54 Gy의 방사선을 조사받아 일반적으로 방사선 속발 육종을 일으킬 수 있는 용량이었다.

방사선 속발 육종의 침윤 깊이가 얇고(superficial lesion), 크기가 5 cm 이하이며, 등급이 낮을수록(low grade) 그리고 수술 절제면이 암세포 음성인 경우가 좋은 예후 인자로 알려져 있으며, 완전 절제 수술만이 유일한 완치 목적의 치료이다.⁵ 본 증례는 완전 절제가 가능하였으므로 추가적인 항암화학요법 없이 외래 추적 관찰 중이다.

직장암으로 수술 후 방사선요법을 받는 경우가 최근 증가하고 있다. 그러나 방사선 치료 후 발생할 수 있는 육종 등의 이차적인 암 발생에 대해서는 임상 의들의 인식이 부족한 편이다. 방사선 속발 육종은 조기 진단 및 완전 절제만이 생존율을 증가시킬 수 있는 유일한 방법이므로, 치료적 목적으로 방사선 조사를 받았던 환자들을 장기적으로 세밀하게 추적관찰할 필요가 있다. 또한 기존 진단 기준으로 삼았던 3년이라는 방사선 조사 후 발생기간에 대해서도 다시 한 번 검토가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- O'Brien JE, Stout AP. Malignant fibrous xanthomas. *Cancer* 1964;17:1445-1455.
- Belal A, Kandil A, Allam A, et al. Malignant fibrous histiocytoma: a retrospective study of 109 cases. *Am J Clin Oncol* 2002;25:16-22.
- Robinson E, Neugut AI, Wylie P. Clinical aspects of postirradiation sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:233-240.
- Beck A. Zur frage des Rontgensarkoms, zugleich ein Beitrag zur pathogenese des sarkoms. *Muench Med Wochenschr* 1922;69:623-625.
- Patel SR. Radiation-induced sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1:258-261.
- Sheppard DG, Libshitz HI. Post-radiation sarcomas: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. *Clin Radiol* 2001;56:22-29.
- Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985;55:1244-1255.
- Lagrange JL, Ramaoli A, Chateau MC, et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. *Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Fédération Nationale des Centres de Lutte*

- Contre le Cancer. Radiology 2000;216:197-205.
9. Cha C, Antonescu CR, Quan ML, Maru S, Brennan MF. Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas. Ann Surg 2004;239:903-910.
 10. Gupta C, Malani AK. Primary malignant fibrous histiocytoma of the colon. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:xxviii.
 11. Makino M, Kimura O, Kaibara N. Radiation-induced malignant fibrous histiocytoma of the transverse colon: a case report and review of the literature. J Gastroenterol 1994;29:767-771.
 12. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. N Engl J Med 1987;317:588-593.
 13. Kim JH, Chu FCH, Woodward HQ, Huvos A. Radiation induced sarcomas of bone following therapeutic radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:107-110.
 14. Lorigan JG, Libshitz HI, Peuchot M. Radiation-induced sarcoma of bone: CT findings in 19 cases. AJR Am J Roentgenol 1989;153:791-794.
 15. Nakanishi H, Tomita Y, Myoui A, et al. Mutation of the p53 gene in postradiation sarcoma. Lab Invest 1998;78:727-733.
 16. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone: report of 11 cases. 1948. Cancer 1998;82:8-34.
 17. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC. Radiation-induced sarcoma of bone. Cancer 1971;28:1087-1099.
 18. Weatherby RP, Dahlin DC, Ivins JC. Postradiation sarcoma of bone: review of 78 Mayo Clinic cases. Mayo Clin Proc 1981; 56:294-306.
 19. Kim JH, Chu FC, Woodard HQ, Melamed MR, Huvos A, Cantin J. Radiation-induced soft tissue and bone sarcoma. Radiology 1978;129:501-508.
 20. Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. J Clin Oncol 1996;14:2818-2825.
-